

優先権主張
1975年7月29日
P.25 33 831.0
西ドイツ国



特 許 願 (特許法第38条但し書
の規定による特許出願)

昭和 51 年 7 月 29 日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

チアゾリジン誘導体およびその製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の要

3. 発 明 者

住所 西ドイツ国アルテンハイム/タウヌス、ガルテン
シュトラッセ8番

氏名 ハンス・ヨーヒェン・ラング (外/名)

4. 特許出願人

住所 西ドイツ国フランクフルト・アム・マイン(管地なし)

名称 ヘキスト・アタケーエンゲゼルンヤフト

代表者 アルベルト・シュレー
ハンス・ハインツ・ロイター

国籍 西ドイツ国

5. 代 理 人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相見町一ビル)
電話 2612422

氏名 (6256) 山 51 091180 白 坂 文 彦

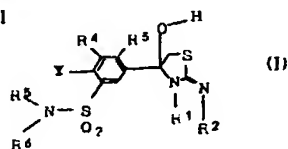
明 細 書

1. 発明の名称 チアゾリジン誘導体およびその

製法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I



〔ただし式中、R1は1〜4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基、3〜6個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり、R2は1〜6個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基(それらは場合によつては1〜2個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されている)、3〜6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、アルキル部分に1〜2個の炭素原子を有するフェニルアルキ

⑬ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 52-17468

⑬公開日 昭52.(1977) 2. 9

⑫特願昭 51-91186

⑫出願日 昭51.(1976) 7. 29

審査請求 未請求 (全23頁)

庁内整理番号

6767 44
7043 44
5921 44

⑫日本分類

16 E351
30 9133. 23
30 H352

⑫ Int. Cl²

C07D277/18//
A61K 31/425

ル基を換わし、また R1および R2とて2ないし4個の炭素原子を有する場合により枝分かれしたアルキレン鎖を換わすこともでき、Yは塩素、臭素、またはメチル基を換わし、且つ R3および R4は水素、塩素、臭素またはメチルを換わすがただしその酸素 R3または R4は同時には水素を換わさずまた同時に塩素、臭素またはメチルを換わさないものとし、R5および R6は水素または1〜4個の炭素原子を有する低级アルキルを換わし、R6はその他にフェニルアルキル残基を換わすことができる〕のチアゾリジン誘導体ならびにそれらの薬理学的に許容しうる酸との酸付加塩。

2) 4-(3,4-ジクロロ-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

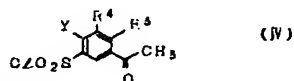
3) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

4) 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

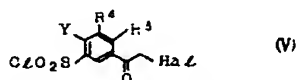
5) 4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール。

6) 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩。

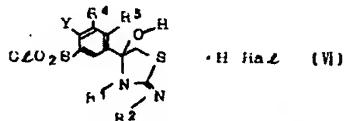
7) 3-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,4-



(ただし式中、R³, R⁴ および Y は前記に記載した意味を有する) の化合物をハロゲン化剤で処理し、得られた一般式 V



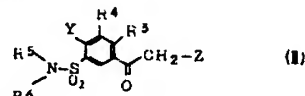
(ただし式中、R³, R⁴ および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Hal は Cl または Br を表す) の α-ハロゲンケトンを経由しては単離または精製することなく式 III のチオ尿素と反応させ、得られた一般式 VI



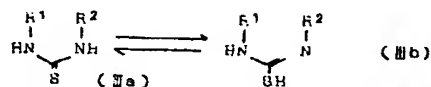
(ただし式中、R¹, R², R³, R⁴ および Y は上記の意味を有する) のチアゾリジン誘導体を一

テトラヒドロイミダゾン〔2,1-b〕チアゾール-臭化水素酸塩。

8) 前記第 1 項記載の化合物を製造するにあたり、a) 一般式 I



(ただし式中、R³, R⁴, R⁵, R⁶ および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Z は無機酸または有機酸の活性化されたエステル残基を表す) の化合物を一般式 II

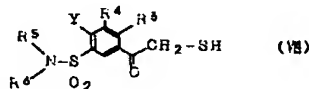


(ただし式中、R¹ および R² は前記に記載した意味を有する) のチオ尿素(それは式 IIIa および IIIb の両方の形で存在することができる)と反応させるか、または b) 一般式 IV

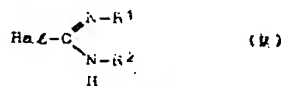
一般式 III



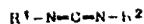
(ただし式中、R⁵ および R⁶ は上記の意味を有する) のアンモニア、第 1 級または第 2 級アミンと反応させるか、または c) 一般式 VII



の化合物を式 VIII

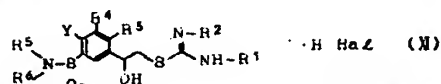


(ただし VIII および IX 式中、R¹~R⁶ および Y は前記に記載した意味を有し、且つ Hal は塩素または臭素を表す) の化合物と反応させるか、または d) 式 VII の化合物をカルボジイミド X

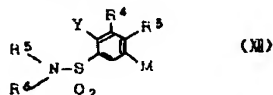


(X)

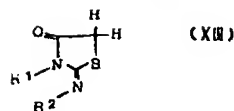
(ただし式中、 R^1 および R^2 は前記に配載した意味を有する)と反応させるか、e)一般式Ⅱ



(ただし式中、 R^1 ~ R^6 およびYは上記に配載した意味を有し、且つHaZは塩素または臭素を換わす)の化合物を酸化剤で処理するか、またはf)一般式Ⅲ



(ただし式中、 R^5 および R^6 は水素を換わさず且つY、 R^3 および R^4 は臭素を換わさないが、それ以外の上記の意味を有し、且つMはリチウムまたはMgBr換を換わす)の化合物を一般式XII



(XII)

(ただし式中、 R^1 および R^2 は上記の意味を有する)の化合物と反応させ、得られた反応生成物を加水分解に付し、場合によつては方法a)~f)により得られた一般式Ⅰの化合物を有機または無機酸と反応させてそれらの緩付加塩に交換するか、または得られた一般式Ⅰを有する化合物の塩を塩基で処理して式Ⅰを有する遊離の塩基性化合物に交換することを特徴とする、前記第1項配載の化合物の製造法。

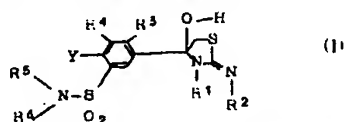
9) 前記第1項配載の化合物からなるかまたはそれを含有し、塩分排泄利尿作用を有する薬学的製剤。

10) 前記第1項配載の化合物を場合によつては薬学的製剤および/または安定剤とともに化

治療上の目的に対して適当な適用形態することとを特徴とする、塩分排泄利尿作用を有する薬学的製剤の製造法。

本発明の詳細な説明

本発明の対象は一般式Ⅰ



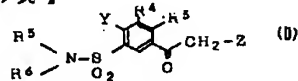
(I)

[ただし式中、 R^1 は1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル残基、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル残基を換わし、 R^2 は1~6個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル残基(それらは場合によつては1~2個の炭素原子を有するアルコキシ基で置換されている)、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、アルキル部分に1~2個の炭素原子を有するフェニルアルキル残基を換わ

し、また R^1 および R^2 は一緒になつて2~4個の炭素原子を有する(場合によつては枝分かれしていてもよい)アルキレン鎖を換わすことでも、R、Yは塩素、臭素またはメタルを換わし、且つ R^3 および R^4 は水素、塩素、臭素またはメタルを換わすがただし製造 R^3 または R^4 の一方は水素を換わさないものとし、 R^5 および R^6 は水素または1~4個の炭素原子を有する低級アルキル基を換わし、 R^6 はその外にフェニルアルキル残基を換わすことができる]のチアゾリジン誘導体、ならびにそれらの熱化学的に許容しうる酸との緩付加塩である。

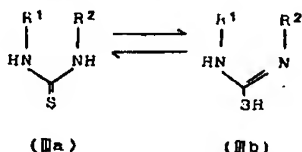
さらに本発明の対象は一般式Ⅰの化合物の製造法であり、それは

a) 一般式Ⅱ



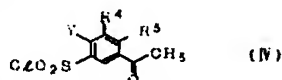
(II)

(ただし式中、R³, R⁴, R⁵, R⁶ および Y は上記に記載した意味を有し、且つ R³ は無機または有機物の活性化されたエステル基を被覆する) の化合物を一般式 III



(ただし式中、R¹ および R² は上記に記載した意味を有する) のチオ尿素 (それは式 IIIa および IIIb の両方の形で存在することができる) と反応させるか、または

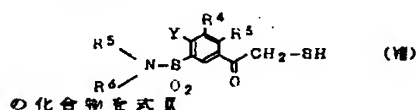
b) 一般式 IV



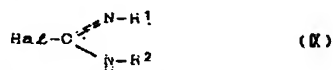
(ただし式中、R³, R⁴ および Y は上記に記載した意味を有する) の化合物をハロゲン化剤

(ただし式中、R⁵ および R⁶ は上記の意味を有する) のアンモニア、第 1 級または第 2 級アミンと反応させるか、または

c) 一般式 V

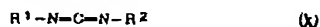


の化合物を式 VI



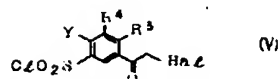
(ただし式 V および VI 式中、R¹ ないし R⁶ および Y は上記に記載した意味を有し、Hal は塩素または臭素を被覆する) の化合物と反応させるか、

d) 式 V の化合物をカルバジイミド X

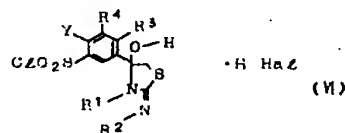


(ただし式中、R¹ および R² は上記に記載した意味を有する) と反応させるか、

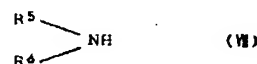
で処理し、得られた一般式 V



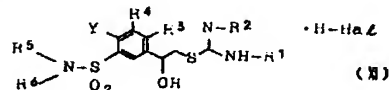
(ただし式中、R³, R⁴ および Y は上記に記載した意味を有し、且つ Hal は Cl または Br を被覆する) の α-ハロゲンケトンと重合によつては単量または精製することなく式 III のチオ尿素と反応させ、得られた一般式 VII



(ただし式中、R¹, R², R³, R⁴ および Y は上記の意味を有する) のチアソリジン誘導体を一般式 VIII

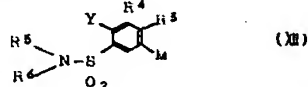


e) 一般式 IX

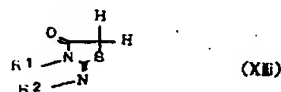


(ただし式中、R¹~R⁶ および Y は上記に記載した意味を有し、且つ Hal は塩素または臭素を被覆する) の化合物を酸化剤で処理するか、または

f) 一般式 X



(ただし式中、R⁵ および R⁶ は水素を被覆せず、且つ Y、R³ および R⁴ は臭素を被覆さないが、それ以外の上記の意味を有し、且つ M はリチウムまたは MgBr 基を被覆する) の化合物を一般式 XII



(ただし式中、R¹およびR²は上記の意味を有する)の化合物と反応させ、得られた反応生成物を加水分解に付し、

そして任意に方法a)~f)により得られた一般式Iの化合物を有機または無機の酸と反応させてそれらの酸付加塩を生成するか、または得られた一般式Iの化合物の塩を塩基で処理し、式Iを有する遊離の塩基性化合物に変換することを特徴とする。

無機酸としてはたとえばハロゲン化水素酸、たとえば塩酸および臭化水素酸、ならびに硫酸、硝酸およびアミノ酸酸があげられる。

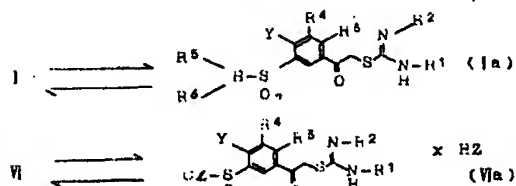
有機酸としてはたとえば酢酸、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などがある。

在する。両方の環状異性体IまたはIIまたはそれらの酸付加塩のいずれが優先的に存在するかということは、その状態における置換基R¹またはR²の種々の立体的な特徴の大きさに関係していて、立体的により小さな置換基がチアゾリジン環系の3位に優先的に存在する。簡単なために本発明による化合物に対して各物質の可能な異性形または互変異性形のうちの1つだけが示されている。

方法a)は、化合物IIをチオ尿素IIIと1:1ないし1:1.5のモル比で反応させることにより有利に行なわれる。チオ尿素を大過剰モル使用しても一般に著しい有利性は得られない。その反応は不活性溶媒、たとえば酸性有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコ

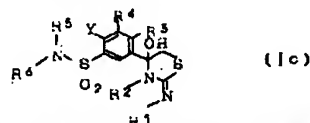
ルされる。

化合物IおよびIIはそれらの互変異性形で存在することができる。



本発明による式Iの化合物はさらにそれらの可能な幾何異性構造で存在することができる。

平衡状態において開鎖状互変異性形Iaよりも式Iの環状化合物が優先的に存在し、R¹およびR²が異なっている場合には式Ic



の互変異性化合物およびそれらの酸付加塩も存

在する。ジメチルエーテルおよびその類似物中で有利に行なわれる。しかしながら特に有利な反応媒質としては、酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステル、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール特にメタノール、エタノール、イソプロパノール、ならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトン、メチルエチルケトンが示される。また上記に記載した溶媒の混合物も使用することができる。たとえば単独ではあまり適当でない溶媒と上記に記載した溶媒との混合物、たとえばメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムを使用することもできる。その融解性溶媒が過剰に存在するのが有利である。その場合それらの反応物質をそれぞれ溶媒に溶解するかまたは溶解

することができる。原則として触媒を併用せず
に反応物質を加えることができ、特に可能な限
り低い温度のチオ炭素を融点以上で処理する場
合にそうすることができる。しかしながら触媒
反応が進行する結果として副反応が生起する可
能性があり、したがってこの法は溶媒中で反
応させる方法と比較すると有利ではない。その
反応は過熱に免れして進行し0~100℃好まし
くは100~170℃で行なうことができる。20~55
℃の範囲の温度が特に有利である。

反応時間は反応温度により広範囲にわたり、
高い温度範囲では2分間でありまた低温の場
合60時間にも及ぶ。有利な温度範囲では一般に
その反応時間は5分間ないし10時間である。

酸付加塩の形の化合物Iは難溶性のためし
ば反応の進行中に沈殿することがある。その
場合任意に反応終了後に適当な沈殿剤を加える

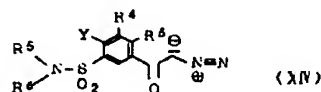
との反応は最も好ましい条件下では実質的に定量的に
進行するので、得られた目的の化合物の粗生成
物は大抵の事件すてに分析的に純粋である。

使用されるチオ炭素IIについては大部分文献
に記載されている物質が問題になつてゐる。そ
れらはアミンをイソチオシアネート、二硫化炭
素またはチオフオスゲンと反応させることによ
り既知の方法で製造される【Mouhen-Weyl 著
「Methoden der organischen Chemie」第2巻第
884頁(1955)を参照】。

式Iの化合物において鹼性化されたエステル
の強さとしては、たとえばCl、Br、J、
-O-CO-C₆H₄-NO₂、CH₃-SO₂-O-、O₂H₅-SO₂-O-、
O₂H₅-SO₂-O-、CH₃C₆H₄-SO₂-O-が問題になる。
それらは種々の方法により得ることができる。

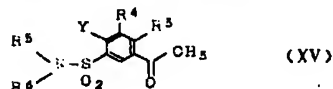
たとえば一般式XIV

特開第17468(6)
ことにより収率を高めることができる。沈殿剤
としてはたとえば炭化水素たとえばベンゼン、
トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リ
グロイン、四塩化炭素が使用され、特にアルキ
ル部分に1~4個の炭素原子を有する酢酸の低
級アルキルエステルたとえば酢酸エチルエス
テルおよび酢酸ローブチルエステルがあげられ、
4~8個の炭素原子を有するジアルキルエー
テルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピ
ルエーテルおよびジローブチルエーテルが最も
適当である。反応を行なつたのちに溶液が得ら
れる場合には、任意に反応溶液を前以つて濃縮
したのちに、上記に記載した沈殿剤の1つを用
いて化合物Iの塩を好ましく沈殿させるか、ま
たは不純物などを除去するためにその溶液を
希釈下に上記に記載した沈殿剤の中に通過して
加えるのが有利である。化合物IIのチオ炭素II



のジアゾメチルを酸で処理し式Iのケトンに改
換することができる。

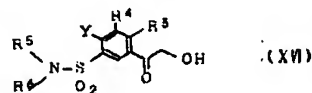
ジアゾアルカンは極めて有毒で爆発性があり
自づ取り扱いが困難であるので、一般式XV



の化合物を適当なハロゲン化剤、たとえば元素
状の塩素または臭素、スルフルクロリド、モノ
クロル炭素、臭化第二銅、ブロムジオキサン、
N-ブロムコハク酸イミドと文献に知られてい
る条件下に反応させることにより、式I(た
だし式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびYは上記の意味を
有し、且つZは塩基または臭素を表わす)の化

合物を製造するのが有利である。

最後に式 I の化合物は一般式 XVI



のローヒドロキシケトンを経験既知の条件下に有機および無機酸の活性化された誘導体、たとえばメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、チオニルクロリド、三塩化砒、三臭化砒、オキシ塩化砒、p-ニトロベンジルクロリドと反応させることによつてもなお得ることができる。

方法 b) によれば一般式 IV のスルホクロリドをハロゲン化剤たとえば元素状臭素、スルフリルクロリド、モノクロル炭素、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸イミドと反応させるが、特

えてもよい。臭素を添加するための希釈剤としては上に記載した不活性溶媒またはそれらの混合物が適当である。

化合物 IV の臭化第二銅によるブロム化は J. Org. Chem. 第 29 巻第 3459 頁 (1964) に記載された方法と同様に行なわれるが、その除ケトン IV を水およびアルコールを含まない酢酸エステルまたは酢酸エステル/クロロホルム混合物中で 2 モルの当量に臭化第二銅とともに、臭化第二銅の暗黒色が消失しその代りに紅色の臭化第一銅が沈殿するまで煮沸し、次いで迅速により分離することができる。

塩素化剤としては特にスルフリルクロリドが適しており、それを適当な溶媒中、好ましくはハロゲン化炭化水素たとえばクロロホルムまたは四塩化炭素中の化合物 IV の溶液または懸濁液と反応させる。好ましくは 5~30 時間、10°

に元素状臭素または臭化第二銅と反応させる。

IV を臭素でハロゲン化する際には、不活性溶媒たとえばハロゲン化炭化水素たとえばクロロホルムまたはメチレンクロリド、水酢酸好ましくは酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ローブチルエステル、または上記の溶媒の混合物中で、当量量の IV の溶液または懸濁液に 0° ないし 50° で、好ましくは 10°~35° で臭素を希釈せずにまたは希釈して添加するという方法で有利に行なわれる。ケトンのハロゲン化は酸により触媒作用を受けるので、触媒量の酸好ましくは臭化水素酸を最初から加えておくか、または少量の臭素を添加しつつハロゲンの色が消えるまでその反応混合物を加温することにより、反応に必要なプロトンを生産させる。その触媒時間であれば上記に記載した濃度範囲を越

~100°C。好ましくは 20°~80°C の温度範囲で反応を行ない、場合によつては前以つてその反応混合物を濃縮したのちに氷水で加水分解し且つ有機相を後処理する。

各方法により得られた溶液または懸濁液を適当には減圧下に蒸発させ、残留物として得られた化合物 V を不活性溶媒たとえばベンゼン、トルエン、四塩化炭素、シクロヘキサン、石油エーテルなどからの結晶化により精製する。しかしながら有利にはそのようにして得られた化合物 V をさらに精製操作を行わずに、適当な不活性溶媒中で当量量のチオ尿素 III と反応させて一般式 VII の化合物に変換する。ハロゲンケトン V を前以つて単離せずにチオ尿素 III と反応させる場合、使用すべきチオ尿素 III の量は各ケトン IV に対して計算される。1.5 モルのチオ尿素を使用した場合 VII の収率を高めることができるが、

他万大過剰のⅢを使用しても著しい利点は得られない。不活性溶媒としてはたとえば純粋なジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミド、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどが使用される。特に適当な溶媒としては酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸n-ブチルエステルならびに低級ジアルキルクトンたとえばアセトンおよびメチルエチルクトンがあげられる。上述の溶媒の混合物も全く同様に使用することができる。その反応は適度に発熱して進行し、0°〜60°好ましくは20°〜40°で行なわれる。その反応時間は特に適用される反応温度によつて異なり、5分間から40分間の間である。

式Ⅶのチアソリジンは大抵の場合難溶性で反

応が進行するにつれて沈殿してくる。そこで反応が終わつた時点で、必要な場合には前以つて濃縮したのちに適当な沈殿剤を加えることによりⅦの収率を改善することができる。沈殿剤としては方法a)で使用した溶媒と同様の性質のものが適している。反応終了後に溶媒が得られるので、必要な場合には前以つてその反応混合物を濃縮したのちに、上記に挙げた沈殿剤を用いて式Ⅶの化合物を適当に沈殿させるか、または攪拌しながら各沈殿剤中に逐次して加えるのが有利である。そのようにして製造された式Ⅶの化合物は一般に純度の高い点ですぐれている。それにもかかわらず化合物Ⅶの精製が是非とも必要である場合には、それらを不活性で適当なそしてできるだけ水およびアルコールを含まない溶媒たとえばアセトン、メチルエチルクトン、アセトニトリル、ニトロメタンから再結晶する

ことができる。しかしながら化合物Ⅶに多く熱を加えるのを避けるために沈殿法が特に有利である。さらに式Ⅶの各種生成物を原料で不活性な溶媒たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、ニトロメタンに0°〜30°で溶解し、場合によつてはその溶液を活性炭で処理し、伊達したのちに上述の沈殿剤を用いてその化合物を沈殿させる。

ハロゲンクトンⅤのチオ尿素Ⅲとの反応によりチアソリジンⅦを生成する際の反応経路が一時的であることは、まずチオ尿素ⅢがⅤのフロムクトン誘導体と特異的に反応しクロルスルホン誘導体は攻撃されないということ、つぎに化合物ⅤおよびⅦのスルホクロリド誘導体は弱塩基として反応するチオ尿素Ⅲが存在するにもかかわらず化合物Ⅶのヒドロキシル基とは反応しないと

いう点を考慮すると驚くべきことである。

そのようにして得られた一般式Ⅶのスルホン塩クロリドを式Ⅶのアミノアまたはアミンと反応させて、式Ⅰの化合物を生成する。その際アミノアおよびアミンⅦの水溶液ならびに液体アミノアまたは純粋なアミンを過剰に使用することができ、その場合過剰のアミノアまたはアミンは同時に溶媒としても働く。その反応は有機溶媒中で、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル中でも同様に進行することができ、その他にももちろん1〜4個の炭素原子を含む低級アルコール、たとえばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールが特に適している。スルホクロリドⅦをスルホンアミドⅠに置換するためには、2モル

の補助塩の存在下に1モルのアンモニアまたはアミンが塩基的に必要である。それゆえに反応を行なう際にはスルホクロリド1モルあたり少なくとも3モルのアンモニアまたはアミンを使用するような方法で行なうことができる。この反応においてはスルホクロリド1モルあたり3〜7モルのアンモニアまたはアミンを使用するのが有利であるが、大過剰の量を使用することもできる。補助塩の存在下に操作する場合には1モルまたは2モルのアンモニアまたはアミンを用いても操作することができ、その場合約1〜6モル当量の補助塩が使用される。補助塩としては無機および有機の水酸化物、炭酸塩および硫酸塩ならびに強い無機および有機塩の塩溶液が適当であり、すべての場合に第3級アミンとえばトリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、メチル-ジシクロヘ

キシルアミン、エチル-ジシクロヘキシルアミンは特に有利である。第3級アミンもまた過剰に使用することができ、さらに溶解を加えることなしに反応物質として働くことができる。その反応は発熱して進行するので冷却するのが有利であり、 -35° および $+60^{\circ}$ の間の温度で、好ましくは $+10^{\circ}$ および $+35^{\circ}$ の間の温度で操作される。反応時間は少なくとも30分はかかるはずであり、その反応は遅くとも2日後に中止することができ、その場合反応時間を長くしても著しい利益は得られない。反応時間が6〜20時間であるのが好ましい。後処理をする際には以下に行なうのが有利である。すなわち必要な場合にはアミンを除去し且つその反応混合物を濃縮したのちに、水で希釈すると難溶性の化合物Iが沈殿してくる。そのようにして製造した化合物IにおいてR⁵またはR⁶が水素

原子を挟む場合には、できるだけpHを2.5〜5.5に調整すべきである。化合物Iは大体は水で沈殿させたのちたんに粘質な油の形で分離し、それは特に置換基R⁵およびR⁶が小さい場合に幾分急速に結晶化してくる。適当な溶媒とえば水、エーテル、ジイソプロピルエーテル、四塩化炭素、石油エーテル、酢酸n-ブチルエステルなどで数回処理することにより、結晶化を促進することができる。

化合物Iは水で沈殿させたのち適当な溶媒好ましくは酢酸の低級アルキルエステルとえば酢酸メチルエステルまたは酢酸エチルエステルを用いて抽出することもできる。抽出液を適当な乾燥剤とえば硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥したのち、好ましくは減圧下でその溶媒を蒸発させることにより化合物Iを得る。

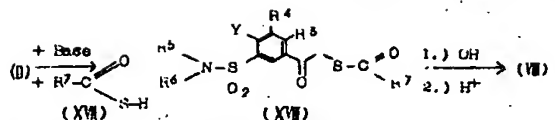
また化合物Iをさらに単離精製することなくプロトン酸II-2で処理することにより、対応する酸が付加した生成物に変換することもできる。

方法c)によれば式IIIの化合物を原料中で式IIの既知化合物と反応させる。溶媒としては1〜4個の炭素原子を有する低級アルコールならびにアルキル部分に1〜4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルとえば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルが特に適している。その反応は一般に0〜60°C好ましくは15〜35°Cの温度範囲で行なわれ、その場合反応時間は5〜60時間である。特にR⁵である水素の例にR⁶である高価な有機基とえば第3級ブチルがスルファモイル基に結合しているような化合物III、またはR⁵およびR⁶がそれぞれ置換基として有機基を有するような化合物III

は常にこの反応に添していることが示される。

方法 d) を実施するために水を含まない不活性な強性溶媒（たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル）中の式Ⅷのメルカプトケトン（式Ⅹ）のカルボジイミドと 1 : 1 のモル比で反応させる。式Ⅷの化合物に対する価当量 R^3 および R^4 は、方法 c) で好ましいとされた値と同一のものである。0°~40℃、好ましくは 10°~30℃ の温度範囲でその反応を行なうことができその場合反応時間は 1~20 時間である。

方法 c) および d) で使用される式Ⅷの化合物は種々の方法で容易に製造することができる。たとえば式Ⅲの化合物を水性またはアルコール性溶液中 / 過量の塩基（たとえば KOH）の存在下に式ⅩⅧのチオ炭酸



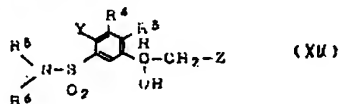
好ましくはチオ炭酸（ $R^7 = \text{CH}_3$ ）と反応させて一般式ⅩⅧのチオエステルに変換することができ、それは弱アルカリ性溶液中で式Ⅷの化合物に加水分解される。

もう一つの可能性は化合物Ⅲを不活性溶媒中のアルカリ金属水酸化物、たとえばジメチルホルムアミド中の水酸化ナトリウムまたはカリウムと 0°~40℃ の温度で反応させることにある。それを化合物Ⅲに導く方法は文献に知られている。

方法 e) によれば一般式Ⅲの化合物を適当な酸化剤好ましくは活性二酸化マンガンを処理し式Ⅲの化合物またはその酸付加塩に変換する。溶媒としてハロゲン化炭化水素たとえばメチレン

クロリド、クロロホルム、テトラクロルエタンを使用するのが好ましく、その場合 0°~40℃、好ましくは 20°~30℃ の温度で 10~60 時間反応が行なわれる。

式Ⅲ（ただし式中、Z は塩基または臭素を換わすのが好ましい）のハロゲンケトン（たとえば *Arzneimittel-Forsch.* 第 22 巻第 2095 頁（1972））により、適当な還元剤好ましくは還元水酸化ナトリウムを用いてメタノール中 0°~25℃ の温度で処理し式ⅩⅨ

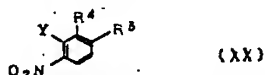


の化合物に変換することにより、式Ⅲの化合物が得られる。化合物ⅩⅨをハロゲン化アルキルとして式Ⅲのチオ炭酸と反応させ、式Ⅲのイソチクロニウム塩を生ずる。その反応条件は方法 a)

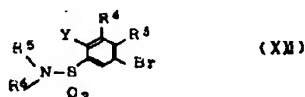
に対する条件と同様である。

方法 f) においては式Ⅲ（ただし式中、 R^3 および R^4 は水素ではなく、且つ R^3 および R^4 は臭素ではない）の化合物を式ⅩⅧの文献既知の化合物と反応させる。化合物ⅢおよびⅩⅧの有利には 1 : 1 ないし 1 : 1.5 のモル比で、金属有機物の反応に対する普通の不活性且つ水を含まない溶媒好ましくはエーテルまたはテトラヒドロフラン中で反応させる。その際 0°~60℃ の温度範囲が選ばれ、好ましくは 15°~35℃ の温度で操作され且つ反応時間は 1~30 時間である。その際化合物Ⅲの溶媒に化合物ⅩⅧの溶媒を滴加するという方法で行なうことができるが、しかしながら逆の方法が特に有利であり、その場合金属有機化合物Ⅲの 1 モル溶液を、上記の溶媒中の化合物ⅩⅧの 1 ないし 1.5 モル溶液に滴加する。反応終了後金属有機物の反応に対する常法でその反応

生成物を加水分解する。たとえばその反応後化合物を $-5^{\circ}\sim+20^{\circ}\text{C}$ の温度で飽和の水性塩化アンモニウム溶液中 ~ 0.5 のpH範囲に保つという方法で行なわれる。そのようにして得られた式Iを有する化合物のそれより先の後処理は方法b)と同様に行なわれる。方法f)で使用される式IIの化合物はたとえば式XX



の化合物のニトロ基に對するメタ位をブロム化し、そのニトロ基を還元しそのようにして得られたアミノ化合物をジアゾ化してMeerwein反応に付し、その後式IIIのアミンと反応させて式XIII



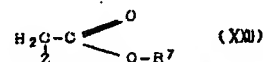
(ただし式中、R5およびR6は水素ではない)の

および副反応が生起しない場合には、化合物Iを $0^{\circ}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で純粋な酸に加入することができる。しかしながら溶解中で、たとえば水または有機溶媒たとえばジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分に $1\sim 4$ 個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエチルケトンなどの中で操作するのが有利であり、その場合 $1\sim 4$ 個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適していることが示されている。ここにおいて化合物I/モルあたり $1\sim 1.5$ モルの酸H-Zが使用されるが、また大量の酸を使用することもできる。 $0^{\circ}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度で操作するのが適当である。その反応は適度に発熱的である。

水溶液中で操作する場合一般に化合物Iの溶液に硫酸H-Zを加えることにより行なわれ、

特開 17468/11)

化合物に添加することにより殺菌される。最後に化合物XIIを文献既知の方法により不活性な水を含む溶液(たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル)中で式IIの化合物に交換する。方法f)で使用される式XIIIの化合物は大部分文献既知であり、式IIIのチオ尿素を一般式XIII



(ただし式中、R7は水素、メチルまたはエチルを脱わすのが好ましく、且つR7は塩基または臭素を脱わす)の α -ハロゲン炭酸またはそのエステルと反応させることにより得られる[R.C. Elderfield 著 [Heterocyclic Compounds] 第5巻第6/6頁(1957)参照]。

式Iの化合物は適当な溶媒中で式H-Zの酸と可逆的に反応する。それらが液体であるかまたは実質的に 40°C 未満の融点を有する場合、

よくそれらのみに対しては酸付加化合物が分離してくる。酸が加えられる場合には注意深く水を蒸発させることにより本発明による塩を単離するのが適当であり、蒸餾乾燥により単離するのが好ましい。有機溶媒中で操作する場合それぞれの酸H-Zを加えたのちしばしば酸付加塩が無活性で沈殿する。酸が加えられる場合には必要ならば前記ついでに分離したのちに適当な沈殿剤を用いて酸付加化合物を沈殿させる。沈殿剤としては同様の目的で方法Iに記載した溶媒が適している。

上記の酸付加生成物はまたよくわけて高純度の場合しばしば結晶性の固形の形かまたは無定形のガラス状生成物として沈殿する。これらの無定形生成物は必要な場合には有機溶媒で処理しながら $40^{\circ}\sim 80^{\circ}\text{C}$ に加熱することにより、しばしば結晶化させることができる。結晶化を促進

する溶液としては特にアルキル部分にノ〜4個の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエステルたとえば酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸-n-プロピルエステル、ならびに低級ジアルキルケトンたとえばアセトンまたはメチルエチルケトン、低級ジアルキルエーテルたとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはジ-n-プロピルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンが適当であり、ある場合にはまた低級アルコールたとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールも適当である。

上記の溶付加生成物は適当な溶液中塩基で処理することにより、プロトンを脱離して一般式Iの化合物を生成することができる。塩基としてはたとえば無機の水酸化物たとえば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、

有機の溶液もまた使用することができる。化合物Iを生成することの反応は自動的に生ずる。その反応は $-35^{\circ}\sim+100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\sim+25^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。水と中和しうる有機酸を使用した場合、必要ならば前もつてその反応混合物を中和したのちに、水を加えることにより式Iの遊離塩基を沈殿させる。水と中和しない溶液を使用する場合には、反応後その反応混合物を水洗し、必要ならば前もつて乾燥したのちに有機溶媒を蒸発させるという操作で行なうのが有利である。

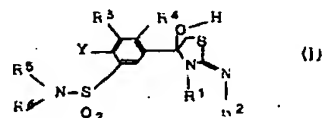
本発明による式Iの化合物またはそれらの薬理学的に許容しうる塩のうち、R¹がメチル、エチル、アリルまたはシクロプロピルを被わし、R²が場合によりノ〜2個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換されたノ〜4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニル基、3〜

水酸化カルシウムまたは水酸化バリウム、炭酸塩または重炭酸塩たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、アンモニウムおよびアミンたとえばトリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、メチルジシクロヘキシルアミンの溶液がある。








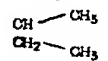
水性溶液中で操作する場合溶解性の遊離塩基性化合物Iが沈殿し、濾過するかまたは有機溶媒好ましくは酢酸エチルエステルを用いて抽出することにより分離し且つ単離することができる。有機の炭酸塩基としては特にノ〜4個の炭素原子を有する低級アルコール好ましくはメタノールおよびエタノールが適しているが、酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドおよびそ











7個の炭素原子を有するシクロアルキル基およびベンジル基を被わし、Yが塩素または臭素を被わし、R³が水素を被わす場合にR⁴が塩素または臭素を被わすか、またはR⁴が水素を被わす場合にR³は塩素または臭素を被わし、且つR⁵およびR⁶は水素を被わす場合の化合物が特に興味深い。





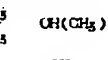

実施例に記載した4-(3-スルホアモイル-フェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール以外に、たとえば下記の表に一括記載した一般式I















の化合物またはそれらの溶付加生成物もまた本発明により得ることができる。

N ₆	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	Cl
2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	Cl
3	C ₂ H ₅		H	Cl	H	H	Cl
4	CH ₃		H	Cl	H	H	Cl
5			H	Cl	H	H	Cl
6	CH ₃	-(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl
7	C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl
8	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	H	Cl
9	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Cl	H	H	Cl
10	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -OC ₂ H ₅	H	Cl	H	H	Cl
11	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -CCl ₃	H	Cl	H	H	Cl
12	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅	H	Cl	H	H	Cl
13	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OC ₂ H ₅	H	Cl	H	H	Cl
14	CH ₃	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Cl	H	H	Cl
15	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl
16	CH ₃		H	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl

N ₆	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
17	CH ₃	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	Cl
18	C ₂ H ₅		H	Cl	H	CH ₃	Cl
19	CH ₃	CH ₂ - 	H	Cl	H	C ₂ H ₅	Cl
20	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	n-C ₃ H ₇	Cl
21	C ₂ H ₅	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Cl	H	n-C ₄ H ₉	Cl
22	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	n-C ₄ H ₉	Cl
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	H	CH ₂ - 	Cl
24	CH ₃		H	Cl	H	CH ₂ - 	Cl
25	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Cl
26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	Cl
27	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	Cl
28	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	Cl
29	CH ₃	(CH ₂) ₂ - 	H	Br	H	H	Cl
30	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	H	Br	H	H	Cl
31	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Br	H	H	Cl
32	C ₂ H ₅		H	Br	H	H	Cl




N ₆	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
33	CH ₃	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Br	H	H	Cl
34	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	H	Br
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	Br
36	C ₂ H ₅	CH ₃ CHOHCH ₂ CH ₃	H	Br	H	H	Br
37	CH ₃		H	Br	H	H	Br
38	CH ₃	-CH ₂ - 	H	Br	H	H	Br
39	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	Br	H	H	Br
40	C ₂ H ₅	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Br	H	H	Br
41	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Br	H	H	Br
42	CH	 OH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	Br
43	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Cl
44	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	Cl
45	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	Cl
46	CH ₂ =CH-CH ₂	CH=CH-CH ₂	H	CH ₃	H	H	Cl
47	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	H	CH ₃	H	H	Cl

N ₆	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
48	C ₂ H ₅		H	CH ₃	H	H	Cl
49	CH ₃		H	CH ₃	H	H	Cl
50	CH ₃	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	CH ₃	H	H	Cl
51	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	Br
52	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	Br
53	CH ₃		H	Cl	H	H	Br
54	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Br
55	C ₂ H ₅	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	Cl	H	H	Br
56	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Cl	H	H	Br
57	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br
58	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	H	Br
59	CH ₃	 CH ₂ -CH-CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br
60	CH ₃		H	CH ₃	H	H	Br
61	CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	H	Br
62	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	H	H	Br
63	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Cl	H	H	H	Br

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
64	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	H	Br
65	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	H	Br
66	C ₂ H ₅		Cl	H	H	H	Br
67	CH ₃		Br	H	H	H	Br
68	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	Br	H	H	H	Br
69	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Br
70	CH ₃		Br	H	H	H	Br
71	CH ₃	CH ₃	Br	H	H	H	Cl
72	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Cl
73	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Br	H	H	H	Cl
74	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	Br	H	H	H	Cl
75	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	Br	H	H	H	Cl
76	C ₂ H ₅		Br	H	H	H	Cl
77	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Br	H	H	H	Cl
78	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
79	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	Cl

換基にきわめて依存している。驚くべきことには本法による新規な生成物は、これらの特定の核置換に関係なくベンゼン環の3位にスルホンアミド基を導入することにより、きわめて強い塩分排泄利尿作用を有し、しかもそれらは定性的にも定量的にも既知のチアゾリジン誘導体よりも明らかにすぐれている。さらにあまり望ましくない肛門直腸性および中枢神経刺激作用成分ははるかに抑制されている。

新規な本法による生成物の塩分排泄利尿作用は経口により50mg/kgの単位投与量でラットにおいて決定された。それによるとそれらは塩分排泄利尿活性を有することが知られているチアジド群とえばヒドロクロチアジドの商業上の製剤およびクロルサリドンの商業上の製剤よりも優れている。さらに新規な本法による製品は、おそらくクロルサリドンのそれに相当する

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
80	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	Cl
81	CH ₃		CH ₃	H	H	H	Br
82	CH ₃		CH ₃	H	H	H	Br
83	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₃	H	H	H	Br
84	CH ₃		CH ₃	H	H	H	Br

本法による生成物は有用な医薬品でありきわめて強い利尿作用および塩分排泄作用により特徴される。

4-アリール-1,3-チアゾリジン-6-オール誘導体の肛門直腸性、中枢神経系刺激作用および利尿作用に關しては、二、三の特許明細書(ドイン公開特許第193,674号明細書、米国特許第3,671,534号明細書を参照)に報告されており、そこには芳香環にスルホンアミド基が結合していない化合物について論じられており、その利尿作用はチアゾリジン環の特定の位

程の長期持続性の作用時間において秀でている。それゆえに新規な本法による生成物は特に高血圧状態の治療に適しており、その場合現在一般に行なわれているようにそれらは血圧降下剤と組み合わせて使用される。

新規な本化合物の治療上の製剤としてはなんすく錠剤、糖衣丸、カプセル剤、坐薬ならびに非経口的(静脈内、皮下および筋肉内)投与のためのアンブルがある。本法による生成物は好ましくはそれらの酸付加生成物の形でこれらの製剤に含まれる。治療上の単位投与量は5〜500mgである。これらの製剤は特に高血圧の治療においては普通の賦形剤および担体の他に抗高血圧剤、たとえばレセルピン、ヒドララジン、グアネチン、α-メチルドーパまたはクロニジンをも含有することができる。

その他にカリウム蓄留性化合物、たとえばア

ルドステロン拮抗物質たとえばスピロノラクトン、またはブゾイドアルドステロン拮抗物質たとえばトリアムテレンまたはアミロリドとの油剤上の配合合わせ製剤が興味深い。さらに種々の剤用形、たとえば糖衣丸、錠剤、沸騰錠剤、シロップなどにおけるK⁺置換が問題になる。

以下の例において実施例の融点および分解点は補正されていない。IRスペクトルはKBr中で測定され、記載されているIRスペクトルのデータは機械的に測定されたスペクトルであり尚ほに補正されていない。

実施例1 3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

a) 3,4-ジクロル-5-スルファモイル安息香酸をチオニルクロリド100ml中で過剰加熱

つ加え、水1リットルを用いて2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノンに沈降させる。無色結晶、m.p. 191°(イソプロパノール)。

d) 2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6gおよび1,3-ジエチルチオ尿素2.6gをメタノール40ml中40°で15分間加熱し、ジイソプロピルエーテル200mlを用いて3-エチル-2-エチルイミノ-4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩を沈降させ、且つ酢酸エステル下に結晶させる。無色結晶、m.p. 158°。

実施例2 3-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアゾロ[3,2-a]-ピリミジン塩酸

特開昭57 17468(15)
塩を付して4時間煮沸し、0°で20時間放置したのち無色性の3,4-ジクロル-5-スルファモイルベンゾイルクロリドを分別する。無色結晶、m.p. 195°C(分解)。

b) ジエチルエーテル400ml中のN-ニトロソ-N-メチル尿素50gから製造したジアゾメタンの乾餾液の中に、-5°ないし+5°Cでジアゾメタンを用いる操作に必要の保安方法を厳守しながら、3,4-ジクロル-5-スルファモイルベンゾイルクロリド29gを少量ずつ攪拌下に加え、且つ3,4-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンの淡黄色の結晶性沈降(m.p. 206°C(分解))を採取する。

c) 3,4-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン25gをジエチレングリコールジメチルエーテル100mlおよび無水酢酸50mlの冷却且つ攪拌された混合物中に少量す

塩

実施例1dに記載した操作と同様にして、

2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6gおよび3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジン-チオール23.5gから得られる。m.p. 188°C(分解)。

実施例3 4-(3,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール塩酸塩

実施例1dと同様にして2,3,4-トリクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン6.1gおよび1,3-ジイソプロピルチオ尿素から得られる。m.p. 171°C(分解)。

実施例4 4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-

2-メチルイミノ-1,3-チアゾリ
ジン-4-オール-臭化水素酸塩

a) エタノール 31 ㎺中の 2',4'-ジクロル-5'-ニトロ-アセトフェノン 8.9 ㎺に鉄屑 6.9 および濃硫酸 6.5 ㎺を加えたのち、逐次冷却器を付して 4 時間煮沸する。溶液を蒸発させたのち水を加え、酢酸エステルで抽出し、且つ酢酸エステルを濃縮することにより 5'-アミノ-2',4'-ジクロルアセトフェノンを単離する。無色結晶、m.p. 74°。

b) 5'-アミノ-2',4'-ジクロルアセトフェノン 3.3 ㎺を 18% 塩酸 330 ㎺に溶解し、且つ亜硝酸ナトリウム 1.69 の水 30 ㎺溶液を用いて 0° でジアゾ化する。

次いで上記のジアゾニウムクロリドの冷却溶液を、80₂ を飽和した水酢酸溶液 400 ㎺および塩化第二銅 2 水和物 1.9 ㎺の操作された懸濁

物に少量ずつ加え、室温で 15 分間操作し、且つ水 800 ㎺を用いて 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-アセトフェノンを沈殿させる。m.p. 71°。

c) 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-アセトフェノン 4.7 ㎺を水性アンモニア (25%) 20 ㎺およびメタノール 20 ㎺の混合物に加える。10 時間放置後その反応容量の半量まで減圧下に蒸発させ、結晶性の 2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン (m.p. 166°) を採取する。

d) 酢酸エステル 250 ㎺中 2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン 2.68 ㎺の懸濁物に、酢酸エステル 60 ㎺中に臭素 1.6 ㎺を加えて製造した溶液 20 ㎺を一炭に加え、臭素の色が瞬時的に消失するまで逐次冷却器を付して煮沸する。

つぎに冷却し 20 ないし 30°C で残りの臭素溶液を滴加し、溶液を除去し且つ少量の酢酸エステルを加えたのち結晶性の 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノンを吸引濾過する。m.p. 119°-121°C。

e) 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン 7.9 および 1,3-ジメチルチオ尿素 2.5 ㎺をメタノール 50 ㎺中で 20 時間反応させ、4-(2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール-臭化水素酸塩の沈殿を採取し、且つアセトンで洗浄する。m.p. 239° (分解)。

実施例 5 3-(2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ [2,1-b] チアゾール臭化水素酸塩

実施例 4 に記載した操作と同様にして、2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン 3.5 ㎺およびイミダゾリジン-2-チオン 1.9 から得られる。m.p. 225°C (分解)。

実施例 6 3-エチル-4-(2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-2-イソフテルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩
2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン 3.5 ㎺を 1-エチル-3-イソフテルチオ尿素 1.6 ㎺とアセトン 30 ㎺中室温で 24 時間反応させ、溶液に酢酸エステル 30 ㎺を用いて沈殿させることにより得られる。m.p. 206° (分解)。

実施例 7 4-(2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-2-シクロヘ

キシルイミノ-3-メチル-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水素
酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ
クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン
3.5gおよび1-シクロヘキシル-3-メチル
チオ尿素1.7gから得られる。m.p. 132°(分
解)。

実施例8 3-アリル-2-アリルイミノ-4-
-(2,4-ジクロル-5-スルファ
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例6と同様にして2-ブロム-2',4'-ジ
クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン
3.5gおよび1,3-ジアリル-チオ尿素から得
られる。m.p. 202°(分解)。

実施例9 3-エチル-2-エチルイミノ-4-

を回収し且つ酢酸エステルで洗浄する。m.p.
161~163°。

実施例11 4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-シク
ロプロピル-2-シクロプロピル
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ
ル-アセトフェノン3.5gおよび1,3-ジシク
ロプロピルチオ尿素1.6gから得られる。m.p.
226°C(分解)。

実施例12 3-ブチル-2-ブチルイミノ-
4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水
素酸塩

-(2,4-ジクロル-5-スルファ
モイルフェニル)-1,3-チアゾリ
ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ
ル-アセトフェノン3.5gおよび1,3-ジエチ
ルチオ尿素1.3gから得られる。m.p. 202°
(分解)。

実施例10 4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-シク
ロヘキシル-2-シクロヘキシル
イミノ-1,3-チアゾリジン-4-
-オール臭化水素酸塩

2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファ
モイルアセトフェノン3.5gを酢酸エステル
40cc中で1,3-ジシクロヘキシルチオ尿素
2.4gと反応させる。20°Cで1夜放置後結晶

を回収し且つ酢酸エステルで洗浄する。m.p.
194°C(分解)。

実施例13 2-ベンジルイミノ-4-(2,4-
ジクロル-5-スルファモイル
フェニル)-3-メチル-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水
素酸塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ
ル-アセトフェノン3.5gおよび1-ベンジル
-3-メチル-チオ尿素1.8gから得られる。
m.p. 173°C(分解)。

実施例14 4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-メチ

ル-2-(2-フェニルエチルイ
ミノ)-1,3-チアゾリジン-4
-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして、2-ブ
ロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-
アセトフェノン 3.5 g およびノ-メチル-3-
(2-フェニルエチル)-チオ尿素 2 g から得
られる。m.p. 164~165℃ (分解)。

実施例 15 4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-(2-メトキシプロピル
イミノ)-1,3-チアゾリジン-
4-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイ
ルアセトフェノン 3.5 g およびノ-メチル-3-
(2-メトキシプロピル)-チオ尿素 1.6 g

から得られる。m.p. 196℃ (分解)。

実施例 16 4-(2,4-ジクロル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-メチルイミノ-1,3-チ
アゾリジン-4-オール

4-(2,4-ジクロル-5-スルファモイル
フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-
1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩
2.4 g をメタノール 60 ml 中でトリエチルアミ
ン 4 ml と反応させ、熱気浴上で 50℃ 5 分間加
熱し水 250 ml を用いて沈降させる。m.p. 187
~190℃ (分解)。

実施例 17 4-(3,4-ジメチル-5-スル
ファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-メチルイミノ-1,3-チ
アゾリジン-4-オール臭化水素
酸塩

a) 3,4-ジメチル-5-スルファモイル-
フェニルアセトフェノンをチオニルクロリド 600 ml 中で
HCl の発生が止むまで加熱し、過剰のチオニル
クロリドを減圧下に蒸発させ、ジイソプロピル
エーテル 150 ml を加えたのを強めしている
3,4-ジメチル-5-スルファモイル-ベンゾ
イルクロリドを加加する。m.p. 168℃。

b) 1-ニトロソ-N-メチル尿素 40 g から
得られたジエチルエーテル 800 ml 中のジア
ンメタンの飽和水溶液に、実施例 10 に記載した操
作と同様にして 3,4-ジメチル-5-スルファ
モイル-ベンゾイルクロリド 2.5 g を加え、
得られる 3,4-ジメチル-5'-スルファモイル
-ジアシアセトフェノンが得られる。m.p. 174
℃ (分解)。

c) 実施例 10 に記載した操作と同様にして、
3,4-ジメチル-5'-スルファモイル-ジア

アセトフェノン 12.7 g をジエチレングリコール
ジメチルエーテル 1000 ml 中で 40℃ 臭化水素酸
20 ml の存在下と反応させると、2-ブロム-
3',4'-ジメチル-5'-スルファモイル-アセト
フェノン (m.p. 169℃) が得られる。

d) 実施例 6 に記載した操作と同様にして、2-
ブロム-3',4'-ジメチル-5'-スルファモイ
ル-アセトフェノン 3.1 g を 1,3-ジメチルチ
オ尿素 1.1 g と反応させ、4-(3,4-ジメチ
ル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチ
ル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-
4-オール臭化水素酸塩を取り出す。m.p. 252
~253℃ (分解)。

実施例 18 3-エチル-4-(3,4-ジメチ
ル-5-スルファモイルフェニル)
-2-イソブチルイミノ-1,3-
チアゾリジン-4-オール臭化水

フアモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

4-(3,4-ジメチル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩2.5gを40°Cに加温した水150ml中2Nアンモニア10mlで処理し且つ毎分2時間攪拌することにより得られる。m.p. 187°C(分解)。

実施例21 4-(3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩

a) 実施例17a)に記載した化合物と同様にして、3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイル-安息香酸(m.p. 270°C)2.5gをチオニル

アモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩に処理する。

実施例22 4-(3-クロル-4-メチル-5-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩

a) 実施例17a)に記載した化合物と同様にチオニルクロリド70mlを用いて3-クロル-4-メチル-5-スルファモイル-安息香酸(m.p. 250~252°C)7gを3-クロル-4-メチル-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド(m.p. 168°C)に添加する。

b) 実施例17b)に記載した化合物と同様に3-クロル-4-メチル-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド267gをジメチル

実施例

実施例6に記載した化合物と同様にして、2-ブロム-3,4-ジメチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン3.1gおよび1-エチル-3-イソブチルチオ尿素1.7gから得られる。m.p. 145°C(分解)。

実施例19 3-アリル-2-アリルイミノ-(3,4-ジメチル-5-スルファモイルフェニル)-1,3-チアゾリジン-4-オールを水素酸塩

実施例6に記載した化合物と同様にして、2-ブロム-3,4-ジメチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン3.1gおよび1,3-ジアリルチオ尿素1.6gから熱添加で得られ、その化合物をエーテル下に酸化させる。m.p. 138~140°C(分解)。

実施例20 4-(3,4-ジメチル-5-スル

クロリド100ml中で3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド(m.p. 200°C)に添加する。

b) 実施例17b)に記載した化合物と同様にして、3-ブロム-4-クロル-5-スルファモイル-ベンゾイルクロリド3.3gをジメチルで処理し3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルファモイル-ジアセトフェノン(m.p. 193°C(分解))に添加し且つ攪拌する。

c) 実施例17c)に記載した化合物と同様にして、3'-ブロム-4'-クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン6gから2,3'-ジブロム-4'-クロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン(m.p. 185°C)が得られ、それを実施例1a)に記載した化合物と同様にして1,3-ジメチルチオ尿素2.4gと反応させてm.p. 202°C(分解)の4-(3-ブロム-4-クロル-5-スル

殊し、3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン (m.p. 184°C) に変換する。

c) 実験例 1 (70) に記載した操作と同様にして 3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノンから 2-ブロム-3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン (m.p. 174~176°C) が知られる。

d) 実験例 6 に記載した操作と同様にして 2-ブロム-3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイル-アセトフェノン 3.2 g を 1,3-ジメチルチオ尿素 1.2 g と反応させて、4-(3'-クロル-4'-メチル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素塩 (m.p. 160°C (分解)) に変換する。

スルファモイル-アセトフェノン-2-チオールを分離し、水で数回洗浄する。m.p. 78~81°C の淡黄色結晶。

b) イソプロパノール 50 ml 中の 2-ブロム-1-イミダゾリン 3 g に酸素気流中 10°C で 2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノン-2-チオール 6 g を少量ずつ加え、20°C で 10 時間せして 35°C で 1 時間攪拌し、ジエチルエーテル 100 ml を用いて 3-(2,4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ [2,1-b] チアゾール臭化水素塩を沈殿させる。この結晶を無炭酸生成液をメタノール下に、そしてアセトン下に結晶化させる。m.p. 215~221°C (分解)。

実験例 24 4-(3,4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチ

特開 17468 (21)

実験例 23 3-(2,4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ [2,1-b] チアゾール臭化水素塩

a) チオ尿素 2 g を不活性気体 (窒素) 下エタノール 20 ml に溶解し、且つ 40% 水性水酸化ナトリウム溶液で正確に中和する。つぎに 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン 3 g を加え 20°C で 3 時間攪拌する。この反応混合物を水 100 ml 中に攪拌下に注ぎ、2-アセチルチオ-2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-アセトフェノンの結晶の形成を認め、さらに中和することなく酸素気流中で 5% 水性水酸化ナトリウム溶液に換え、20°C で 90 分間攪拌し、且つ 2 N 塩酸を用いて pH 1 に調整する。結晶性の 2',4'-ジクロル-5'-

ル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素塩

a) 実験例 1 (c) に記載した操作と同様にして、40% 臭化水素酸 50 ml を用いて 2',4'-ジクロル-5'-スルファモイル-ジアゾアセトフェノン 2.5 g を 2-ブロム-3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノンに変換する。m.p. 180°C。

b) 2-ブロム-3',4'-ジクロル-5'-スルファモイルアセトフェノン 3.5 g および 1,3-ジメチルチオ尿素 1.2 g から 4-(3,4'-ジクロル-5'-スルファモイルフェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素塩が知られる。m.p. 169~170°C (分解)。

実験例 25 4-(2,4'-ジクロル-5'-スル

フアモイルフエニル)-3-メ
 ル-2-メチルイミノ-1,3-チ
 アゾリジン-4-オール。

a) 実施例4d)に記載した操作と同様にして、
 2,4-ジクロル-5-クロルスルホニル-アセ
 トフェノン20gを酢酸エステル200cc中で
 臭素1.2gと反応させ、溶液を除去しそして残
 留した2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-クロ
 ルスルホニル-アセトフェノンをジイソプロピ
 ルエーテル下に結晶化させる。m.p. 84-85℃。

b) 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-クロ
 ルスルホニル-アセトフェノン1.5gを酢酸エス
 テル150cc中で1,3-ジメチルチオ尿素5g
 と混合し、室温で8時間攪拌し且つ結晶性の
 4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホニル
 フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-
 1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

を分別する。m.p. 202℃(分解)。

c) 4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホ
 ニルフエニル)-3-メチル-2-メチルイミ
 ノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素
 酸塩44gをガス状アンモニア10gのメタノ
 ール70cc溶液に攪拌下に加える。1夜室温で
 放置後溶液の容量を減圧下に約30ccまで濃縮
 し、且つ水100ccを用いて4-(2,4-ジク
 ロル-5-スルファモイルフエニル)-3-メ
 チル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジ
 ン-4-オールを沈殿させる。m.p. 186-189
 °C(分解)。

実施例26

4-(2,4-ジクロル-5-クロルスルホニ
 ルフエニル)-3-メチル-2-メチルイミ
 ノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素
 酸塩44gを実施例25c)に記載した操作と同

様に以下各化合物と反応させることによ
 り、下記の各化合物が得られる。

a) 40%メチルアミン溶液4gとの反応によ
 り4-(2,4-ジクロル-5-メチルスルファ
 モイルフエニル)-3-メチル-2-メチルイ
 ミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール[m.p.
 185°C(分解)]が得られる。

b) 2-ブロムチン2.5gとの反応により
 4-(2,4-ジクロル-5-ブロムスルファ
 モイルフエニル)-3-メチル-2-メチル
 イミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール[m.p.
 180°C(分解)]が得られる。

c) β-フェニルエチルアミン1.5gおよびト
 リエチルアミン4gとの反応により、4-[2,4-
 ジクロル-5-(2-フェニル-エチルスル
 ファモイル)-フェニル]-3-メチル-2-
 メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール

[m.p. 163°C(分解)]が得られる。

d) ジ-2-ブロムチン4gとの反応によ
 り4-(2,4-ジクロル-5-ジ-2-ブロ
 ムスルファモイルフエニル)-3-メチル-
 2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-
 オール[m.p. 165°C(分解)]が得られる。

実施例27 4-(5-N-ベンジル-N-メ
 チルスルファモイル-2,4-ジク
 ロル-フェニル)-3-メチル-
 2-メチルイミノ-1,3-チアゾ
 リジン-4-オール臭化水素酸
 塩

実施例10に記載した操作と同様にして、2-
 ブロム-5'-N-ベンジル-N-メチルスル
 ファモイル-2',4'-ジクロルアセトフェノン
 3.6gを1,3-ジメチルチオ尿素0.5gと反応
 させ、弱く加温することにより無定形の沈殿を

酢酸化させる。(m.p. 156°C (分解))。

実施例 28 4-(5-880-ブチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

2-ブロム-5'-880-ブチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン 2.3g を実施例 10 に記載した操作と同様にして 1,3-ジメチルチオ尿素 0.6g と反応させ、実施例 27 と同様にして酢酸化させる。m.p. 173°C (分解)。

実施例 29 4-(2,4-ジクロル-5-ジメチルスルファモイル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 2-

-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 5'-ベンジルスルファモイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセトフェノン 2.2g を 1,3-ジメチルチオ尿素 0.5g と反応させる。m.p. 201°C (分解)。

実施例 32 実施例 27 から実施例 31 までに必要な原料物質の製造

A) 2',4'-ジクロル-5'-クロルスルホニル-アセトフェノン 4.3g をメタノール 15ml 中で下記のように反応させると a)~d) の各化合物が得られる。

a) ベンジルアミン 1g およびトリエチルアミン 1.5g とを 20°C で 1 夜放置し、水 200ml 中に置き、塩酸で pH 1~3 に調整し、且つ酢酸性の 5'-ベンジルスルファモイル-2',4'-

ブロム-2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン 1.9g を 1,3-ジメチルチオ尿素 0.5g と反応させる。m.p. 202°C (分解)。

実施例 30 4-(2,4-ジクロル-5-ジメチルスルファモイル-フェニル)-3-ジクロヘキシル-2-ジクロヘキシルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 10 に記載した操作と同様にして 2-ブロム-2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノン 3.1g を 1,3-ジクロヘキシルチオ尿素と反応させる。m.p. 182°C (分解)。

実施例 31 4-(5-ベンジルスルファモイル-2,4-ジクロル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ

ジクロル-アセトフェノンを分別する。m.p. 116~117°C。

b) この実施例の A, a) に記載した操作と同様にして 40% 水性ジメチルアミン溶液 6g と反応させ、2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノンを単離する。m.p. 98~100°C (ジイソプロピルエーテルから再結)。

c) この実施例の A, a) に記載した操作と同様にして N-ベンジル-N-メチルアミン 1g およびトリエチルアミン 1.5g と反応させて 5'-N-ベンジル-N-メチルスルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノン (m.p. 109°C) を単離する。

d) この実施例の A, a) に記載した操作と同様にして 2-ジブチルアミン 3g と反応させ、5'-第 2 筋ブチルスルファモイル-2',4'-ジ

クロル-アセトフェノン (m.p. 109°C) を得
 得する。

B) 実施例 4 d) に記載した操作と同様にして下
 記の各化合物から a)~d) の各生成物が得られる。

a) 酢酸エステル 20 中の 2',4'-ジクロル-
 5'-ジメチルスルファモイル-アセトフェノ
 ン 5.3 g および 異素 2.3 g から、2-ブロム
 -2',4'-ジクロル-5'-ジメチルスルファモ
 イル-アセトフェノン (m.p. 133°C) が得
 られる。

b) 酢酸エステル 20 中の 5'-ベンジルスル
 ファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフェノ
 ン 5.2 g および 異素 2.3 g から、5'-ベンジ
 ルスルファモイル-2-ブロム-2',4'-ジク
 ロル-アセトフェノン (m.p. 103°C) が得
 られる。

c) 酢酸エステル 15 中の 5'-N-ベンジル

特開 9752 17468 (23)

-N-メチルスルファモイル-2',4'-ジクロ
 ル-アセトフェノン 2.7 g および 異素 1.1 g
 から 5'-N-ベンジル-N-メチルスルファ
 モイル-2-ブロム-2',4'-ジクロル-アセ
 トフェノン (市状) が得られる。

d) 酢酸エステル 10 中の 5'-第 2 級ブチル
 スルファモイル-2',4'-ジクロル-アセトフ
 エノン 1.7 g および 異素 0.8 g から、2-ブ
 ロム-5'-第 2 級ブチル-2',4'-ジクロル-
 アセトフェノン (市状) が得られる。

特許代理人 ヘヤスト・アグター・エンゲル・シヤフト

代 理 人 弁 理 士 山 下 白

6. 添付書類の目録

明 細 書	1 通
図 面	1 通
上 申 書 (優先権主張宣言)	1 通
委任状及び法人図籍証明書並びにそれらの訳文	各 1 通
優先権主張の爲の第 1 国出願証明書 (但し原明 細書添付) 及びその訳文 / 件	各 1 通
願 書 副 本	1 通

7. 前記以外の発明者

住 所 西ドイツ国フランクフルト/マイン、ハイムヒエン
 ヴェーク 37 番
 氏 名 ローマン・ムシヤヴエツク